## （３）「健康博士　ギャバ」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）

### １．はじめに

食品安全委員会は、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）に基づき厚生労働大臣から「健康博士　ギャバ」に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成１５年１０月２８日、関係書類を接受。)

### ２．評価対象食品の概要

「健康博士　ギャバ」（申請者：大塚製薬株式会社）は、関与成分としてγ－アミノ酪酸(GABA)を含む錠剤形態の食品であり、血圧の高めの方に適していることが特長とされている。1 日当たりの摂取目安量は 4 粒（1.04g）であり、1.04g に含まれる関与成分はγ－アミノ酪酸(GABA)80mg となっている。

### ３．安全性に係る試験等の概略

**・食経験**

γ－アミノ酪酸(GABA)は、生体内に広く分布する非蛋白構成アミノ酸で、キノコ類、果実類、茶、漬物、玄米など多くの食品に含まれており、GABA の食経験は十分あると考えられる。

**・*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験**

ラット（雌雄）に GABA2000mg/kg を単回強制経口投与した結果、死亡例はみられず、一般状態、体重及び剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。ラットの $LD_{50}$ 値は 2500mg/kg 以上と推察された。(引用文献①)

ラット（雌雄）に GABA500、1000、2000mg/kg/day を 90 日間反復強制経口投与した結果、死亡はみられず、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量に影響はみられなかった。2000mg/kg 群の雌雄に投与後の一過性の流涎がみられ、病理組織学的検査でごく軽度の前胃粘膜刺激性変化が 1000mg/kg 以上の群の雌雄に観察されたが、これらは GABA 高濃度溶液の直接的な刺激性に対する生体の適応性変化であり、明らかな障害性を示すものではないと考えられ、無毒性量は雌雄とも 2000mg/kg/day 以上と推察された。(引用文献②)

ネズミチフス菌（TA100、TA98、TA1535、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*⁻）を用い、プレート法により、S9mix 添加及び無添加条件下で、GABA の 50～5000μg/プレートの範囲で処理した復帰突然変異試験を実施した結果、復帰変異の誘発は認められなかった。(引用文献③)

チャイニーズハムスター由来培養細胞(CHL/IU)を用い、GABA の 258、515、1030μg/ml の用量を短時間（S9 mix 添加及び無添加）及び連続処理(24 時間)した *in vitro* 染色体異常試験を実施した結果、染色体構造異常及び倍数性の誘発は認められなかった。(引用文献④)

雄ラットを用い、GABA の 500、1000、2000mg/kg/日を 1 日 1 回、2 日間経口投与した

*in vivo* 小核試験を実施した結果、骨髄赤血球に小核の誘発は認められなかった。(引用文献⑤)

**・ヒト試験**

血圧が高めの成人を対象として、80mg/日を 8 週間摂取した時の降圧作用に対する安全性をプラセボとの二重盲検比較試験で検討したところ、有害事象は認められなかった。(引用文献⑥)

血圧が高めの成人を対象として、本製品を 1 日 1 回 4 粒ずつ 8 週間継続摂取させたプラセボを対照とした二重盲検試験では、安全性解析対象 49 名（GABA 群 24 名、プラセボ群 25 名）について、試験期間中に有害事象は見られなかった。また、試験食品摂取期間前後での血漿 GABA 濃度の変動は見られなかった。(引用文献⑦)

健常成人 12 名を対象に、一日当たりの摂取目安量である 4 粒(GABA:80mg)、その 5 倍量の 20 粒(GABA:400mg)、及び 8 倍量の 32 粒(GABA:640mg)を単回摂取させ、収縮期血圧・拡張期血圧、脈拍数、血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値、自覚症状および他覚所見を指標として評価した結果、本製品摂取に起因する副次的作用は見られなかった。また、いずれの摂取量でも、摂取後の血圧の経時的な変動を認めなかった。本製品摂取後の血漿の GABA 濃度は、本製品 20 粒および 32 粒摂取で、摂取 1 時間後に 0 時間に比べて摂取量に依存して有意に上昇したが、摂取 2 時間後には有意差が消失しており、摂取した GABA が速やかに組織に移行または代謝を受け、高濃度で長時間血中にとどまることはないことが示された。(引用文献⑧)

健康成人 12 名を対象に、「一日当たりの摂取目安量」の 5 倍量である 20 粒(GABA:400mg)を 2 週間継続摂取させ、単回摂取試験の評価項目に体重及び尿検査を加えて過剰摂取時の安全性を評価したところ、摂取 2 週間後に血漿コルチゾール異常変動が 1 例にみられ、副次的作用と判定された。この副次的作用は軽度であり、無処置で 1 週間後には転帰しており、この変動は心理的ストレスに起因した可能性が高いと考えられた。その他の安全性評価項目について副次的作用は認められなかった。(引用文献⑧)

**・その他**

γ－アミノ酪酸については、医療用医薬品として「頭部外傷後遺症に伴う諸症状（頭痛、頭重、易疲労性、のぼせ感、耳鳴り、記憶障害、睡眠障害および意欲低下)」を適応とし、「1 日 3g を 3 回に分服」の用法・用量で、1959 年より販売されているが、これまでに報告された主な副作用は食欲不振（1%未満)、下痢（1%未満）であり、その添付文書に「重大な副作用」及び「禁忌」の記載はない。(引用文献⑨)

γ－アミノ酪酸については、「医薬品の範囲に関する基準の改正について」（平成 13 年 3 月 27 日付け医薬発第 243 号）の別添 3「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品と認められる成分本質（原材料）リスト」にその例示として掲げられている。(引用文献⑩)

**４．安全性に係る審査結果**

「健康博士　ギャバ」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、

ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される場合には、安全性に問題はないと判断される。

## ５．引用文献


① γ-aminobutyric acid(GABA) : Acute oral toxicity in the rat-acute toxic class method

② GABA のラットにおける亜慢性（90 日間反復）経口投与毒性試験

③ γ-aminobutyric acid (GABA) : Reverse mutation assay “AMES test” using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*

④ γ－アミノ酪酸（GABA）のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

⑤ γ－アミノ酪酸（GABA）のラット小核試験

⑥ γ－アミノ酪酸（GABA）含有錠剤食品の血圧に及ぼす影響と安全性の評価：松原大、上野裕文、宗行哲、只野健太郎、陶山徹、今泉記代子、鈴木淑水、曲田清彦、菊地範昭、中道昇、熊谷裕生、猿田享男、薬理と治療 30(11): 963-972 (2002)

⑦ γ－アミノ酪酸（GABA）含有錠剤食品の有効性と安全性の検討－血圧が高めの成人を対象とした 1 日 4 錠（GABA として 80mg)、8 週間継続摂取による二重盲検・プラセボ対照比較試験－

⑧ 健常成人を対象としたγ－アミノ酪酸（GABA）含有錠剤食品の過剰摂取時の安全性についての検討

⑨ 脳代謝促進剤　ガンマロン錠　医薬品取扱説明書（日本標準商品分類番号 872199）

⑩ 医薬品の範囲に関する基準の改正について（平成 13 年 3 月 27 日付け医薬発第 243 号）